

PAULO JOSÉ MEDEIROS DE SOUZA COSTA

ESTUDO IMUNO-HEMATOLÓGICO EM PUÉRPERAS

Universidade Federal do Ceará

Centro de Ciências da Saúde

Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará

- 1989 -

PAULO JOSÉ MEDEIROS DE SOUZA COSTA

ESTUDO IMUNO-HEMATOLÓGICO EM PUÉRPERAS

Trabalho realizado no HEMOCE e na MEAC da UFC, obrigatório do currículo do III Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, coordenado pelo Dr. Murilo Martins.

ORIENTADOR: Mirna de Moura Gondim.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CCS - HEMOCE

- 1989 -

AGRADECIMENTOS

A Drª Mirna de Moura Gondim pela orientação geral, desde a seleção da bibliografia, passando pelas técnicas farmacêuticas, até a escrita final do trabalho.

Ao Dr. José Murilo Martins, pelo incentivo constante ao estudo e à pesquisa.

Ao Dr. Mário Riggatto, pela orientação na elaboração da pesquisa.

Ao Dr. Manuelito e Dr. Chagas, pela permissão do livre acesso a MEAC.

à Drª Maria Luiza e Drª Vólia Andréia, colegas do curso, pela grande colaboração na coleta dos dados e realização dos exames laboratoriais.

Ao Dr. Roberto Cláudio, pela análise estatística dos resultados.

à Drª Maria da Silva Pitombeira, pela revisão geral do trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Marilza, minha esposa e a Paula e Fábio, meus filhos, que foram suficientemente fortes, dedicados e carinhosos, ajudando-me a realizar este trabalho.

- ÍNDICE -

- Resumo	01
- Introdução	02
- Material e Métodos	04
- Resultados	05
- Discussão	09
- Summary	13
- Referências Bibliográficas	14

RESUMO

Realizamos o estudo imunohematológico em 250 puérperas da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Nosso objetivo é determinar a incidência de anticorpos imunes produzidos através da gestação, e mostrar a importância da pesquisa de anticorpos irregulares em todas as gestantes e não apenas nas do grupo sanguíneo Rh negativo. Verificamos que 3,2% das pacientes desenvolveram anticorpos devido a gestação, sendo: 0,8% anti-D, podendo causar a Doença Hemolítica Peri-Natal (DHPN); e 2,4% de anticorpos frios (anti- Le^a , anti-I, crioaglutininas inespecíficas) que podem determinar complicações por ocasião de transfusões sanguíneas. Concluimos então, que é necessário a pesquisa de anticorpos irregulares como exame de rotina no acompanhamento pré-natal de nossas gestantes. Deste modo, faremos o diagnóstico precoce da isoimunização, podendo proteger a criança em caso de incompatibilidade sanguínea. Protegeremos ainda a mãe, de uma reação transfusional, caso precise de uma transfusão de emergência.

INTRODUÇÃO

A hemoterapia é uma ciência relativamente nova; pois, apesar de transfusões sangüíneas terem sido realizadas a vários séculos, eram feitos de maneira empírica, e frequentemente causavam reações fatais (29,32). Foi à partir de 1900, com a descoberta dos grupos sangüíneos (Sistema ABO), por Landsteiner (23), que as transfusões de sangue começaram a ter um embasamento científico. Em 1940, o próprio Landsteiner descobriu o sistema Rh, e desde então muitos outros sistemas de grupos sangüíneos eritrocitários têm sido descritos (4,10,27).

A transfusão de sangue, que até o século passado era considerada conduta arriscada, chegando até mesmo a ser proibida em alguns países; passou neste século a ter grande valor terapêutico, principalmente nas catástrofes e guerras. (27,29)

Nos últimos 40 anos, o desenvolvimento da imunohematologia, imunologia, genética, citologia e outras ciências afins, fêz surgir a hemoterapia como uma especialidade médica. (18)

Apesar deste progresso científico, muitos profissionais médicos continuam prescrevendo sangue de modo aleatório, induzindo os pacientes à sensibilizações desnecessárias (15). No caso das mulheres na idade de reprodução, além de poderem ter complicações em futuras transfusões que venham à precisar, ainda haverá o risco de comprometer o feto, em uma eventual gravidez.

Foi através destas observações, e de relatos de hemoterapeutas com relação a dificuldade de conscientizar a própria classe médica quanto a prescrição de sangue, que resolvemos fazer este nosso trabalho; pois, "mais importante do que saber indicar uma transfusão sangüínea, é saber quando e porque devemos evitá-la" (Laércio de Melo).

Sabendo-se que as sensibilizações contra antígenos eritrocitários são feitas através de transfusões sangüíneas ou gravidez, (9,29) resolvemos estudar o sangue de puérperas da MEAC que nunca haviam sido transfundidas. Fizemos o estudo imunohematológico, e determinamos a incidência de anticorpos desenvolvidos durante a gestação; pela passagem de hemácias do feto para a mãe devido a hemorragias neste período. Deste modo, averiguamos a incidência de sensibilização apenas pela

gravidez.

Temos por objetivo detectar precocemente a presença de anticorpos irregulares na mãe, para que possamos proteger a criança em caso de haver incompatibilidade sanguínea, como também proteger a gestante, caso a mesma venha a precisar de sangue durante a própria gestação ou no parto.

Portanto, pretendemos reafirmar a importância de anticorpos irregulares como exame de rotina nas gestantes de quaisquer grupo sanguíneo, e não apenas nas possuidoras de Rh negativo, como vem sendo realizada atualmente na MEAC.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizamos' nosso estudo em pacientes da MEAC da Universidade Federal do Ceará. Os critérios utilizados para a seleção das candidatas foram:

- 1 - Ter no mínimo 2h e no máximo 72 horas de puérperio.
- 2 - Nunca ter tomado transfusões de sangue ou de seus componentes.
- 3 - Não ter sido submetida a parto cirúrgico.
- 4 - Não ter feito parte do grupo de gestante de "gravidez de alto risco".

Outros dados relevantes no momento da coleta foram: idade da paciente e número de gestações.

As amostras sanguíneas foram obtidas por punção venosa, em tubo sem anti-coagulante, em um volume de 10ml. No laboratório de imunohematologia do Hemocentro do Ceará (HEMOCE), realizamos os seguintes exames:

- 1 - Classificação em tubos, direta e reversa, pela técnica de Beth-Vincent e Simonin (34).
- 2 - Pesquisa de anticorpos irregulares (P.A.I.) pela técnica de Coombs (27,29,32,34).
- 3 - Identificação do anticorpo pelo Painel de Hemácias do Instituto Santa Catarina e Biotest.
- 4 - Painel enzimático, pela técnica da Bromelina (27,34).

Utilizamos frequência relativa e coeficiente de correlação para análise dos resultados.

RESULTADOS

Foram estudadas 250 puérperas da Maternidade Escola Assis Chateaubriend (MEAC), entre 14 e 43 anos, com uma média de idade de 25 anos.

Na tabela I apresentamos estes resultados:

TABELA I - Distribuição do nº de puérperas de acordo com a idade.

I D A D E	10 a 19	20 a 29	30 a 39	40 a 49	TOTAL
PUÉRPERAS	40	140	60	10	250
%	16%	56%	24%	4%	100%

A maioria das pacientes pertencentes a este estudo estava na faixa etária entre 20 e 29 anos (56%), seguindo-se da faixa de 30 a 39 anos (24%), 10 a 19 anos (16%) e 40 a 49 anos (4%).

Na tabela II observamos que a maioria era primípara (32,8%) e secundípara (19,2%), variando o restante entre 0,4% a 10,8%, num total de 48% para as mulheres que tiveram de 03 a 22 filhos.

TABELA II - Distribuição do nº de puérperas de acordo com a paridade.

Nº de Gestações	Nº de Puérperas	%
I	82	32,8
II	48	19,2
III	19	7,6
IV	27	10,8
V	16	6,4
VI	13	5,2
VII	10	4,0
VIII	05	2,0
IX	03	1,2
X	02	0,8
XI	05	2,0
XII	06	2,4
XIII	01	0,4
XV	03	1,2
XVI	02	0,8
XVIII	01	0,4
XXII	01	0,4
TOTAL	250	100%

Nas tabelas III e IV estão distribuídos os resultados das pacientes de acordo com os seus grupos sanguíneos para os sistemas ABO e Rh, respectivamente.

TABELA III - Distribuição do número de pacientes de acordo com o sistema ABO

Sistema ABO	O	A	B	AB	TOTAL
Nº pacientes	125	92	29	04	250
..... %	50%	36,8%	11,6%	1,6%	100%

TABELA IV - Distribuição do número de pacientes de acordo com o sistema Rh.

Sistema Rh	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
Nº pacientes	231	19	250
%	92,4%	7,6%	100%

Verificamos que 50% das pacientes pertenciam ao grupo O, 36,8% ao grupo A, 11,6% ao grupo B e apenas 1,6% ao grupo AB. Quanto ao sistema Rh, 92,4% possuíam o fator Rh positivo, enquanto 7,6% eram Rh negativo.

Não houve correlação entre os sistemas ABO e Rh e a frequência de anticorpos produzidos pelas pacientes.

Das 250 mulheres estudadas 08(oito) apresentaram anticorpos irregulares(3,2%). Na tabela V estão expressos estes resultados.

TABELA V - Distribuição da frequência de anticorpos.

Anticorpo	Nº de pacientes
Anti-Le ^a	03
Anti-D	02
Anti-I	01
Crioaglutinina inespecífica	02
TOTAL	08

A tabela VI apresenta os dados relativos a cada paciente portadora de anticorpo.

TABELA VI - Apresentação das características das puérperas portadoras de anticorpo.

CASO	IDADE	Nº DE GESTAÇÕES	SISTEMA ABO	SISTEMA Rh	ANTICORPO
015	26	IV	A	NEGATIVO	Anti-D
052	26	III	O	POSITIVO	Crioaglutini- na inespecífi ca
100	20	I	A	POSITIVO	Anti-I
171	29	XII	O	POSITIVO	Anti-Le ^a
174	21	I	B	POSITIVO	Crioaglutini- na inespecífi ca
205	25	III	A	NEGATIVO	Anti-D
239	29	V	A	POSITIVO	Anti-Le ^a
243	28	IV	O	POSITIVO	Anti-Le ^a

DISCUSSÃO

Vários fatores estão correlacionados com o aumento de hemorragias transplacentárias, tais como: placenta prévia, ' descolamento prematuro, toxemia gravídica, operações cesareanas(3,19,33), fazendo com que haja mais facilmente isoimunização materna. Daí, termos excluído do nosso estudo as gestantes de alto risco e as que fizeram cesareanas, para podermos mostrar que mesmo em gravidez sem intercorrências, po de acontecer a sensibilização.

O sangramento feto-materno no início da gravidez é o principal responsável pelo aparecimento de sensibilização ' contra antígenos eritrocitários do recém-nascido(RN) em primigesta(35). HINDEMANN(16) afirma que 5,6% das mulheres Rh negativas tornam-se sensibilizadas na primeira gravidez Rh incompatível, inclusive podendo ocorrer casos de DHPN por ' anti-D em mulheres D positivo ou D^u positivo, que é explica do pela estrutura em mosaico do antígeno D(22,25).

HUNTLEY(17), realizou estudo em Porto Rico e na Carolina do Norte(EUA) e mostrou que o risco de uma gravidez incompatível para o sistema ABO, com possibilidade do recém-nascido desenvolver DHPN era de 28,3% e 18,4%, respectivamente; não sabendo, no entanto, explicar o motivo desta diferença estatística. Em nosso meio ainda não foi realizado estudo semelhante.

Outros anticorpos têm sido identificados como causadores de DHPN e/ou de problemas transfusionais em gestantes. Levine(26), em 1941, já descrevia casos de acidentes de ' transfusão em mulheres grávidas, mesmo que o doador, frequentemente o pai da criança, fosse do mesmo grupo da paciente, com relação ao sistema Rh e ABO. ASTRUP(1), em exames de rotina pré-natal durante 20 anos(1953 a 1973) encontrou 63 mulheres com anti- $\bar{c}$, sendo que 24 delas tinham tomado transfusões sanguíneas e 39 foram sensibilizadas apenas por gravidez; 42 recém-nascidos eram $\bar{c}$ positivos e 32 deles desenvolveram DHPN. De ocorrência mais rara, anti-e(5) e anti-U (2) também foram descritos causando DHPN. A raridade destes anticorpos é devido a alta frequência dos antígenos correspondentes, principalmente na população branca.

Fato interessante, e extremamente raro, é o relato de um caso de icterícia neonatal causado pela passagem de aglutininas frias através da placenta, que estavam presentes em alto título no soro materno(7). Sabemos, contudo, que a placenta não permite a passagem de imunoglobulina livremente, se comportando de modo diferente em cada gravidez(6).

Anti-Kell, depois dos anticorpos do sistema ABO e Rh é o anticorpo mais frequentemente envolvido com a DHPN(8). MISER(28), enfatiza a necessidade de considerar a isoimunização de grupos sanguíneos menores, e sugere o acompanhamento da sensibilização contra Kell com a mesma atenção dada a paciente sensibilizada por Rh.

A prática concernente a tipagem sanguínea e pesquisa de anticorpo irregular em mulheres grávidas varia de um país para outro, e em muitos casos, entre laboratórios no mesmo país (20). Em alguns centros, apenas as gestantes Rh negativo são testadas para a pesquisa de anticorpos, como é o caso da MEAC. Em outros centros, também as gestantes Rh positivos são examinadas para anticorpos irregulares anti-eritrocitários, uma ou mesmo duas vezes em cada gravidez, como acontece no Instituto Nacional de Saúde Pública em Oslo, Noruega(20).

Em Lyon (França) a pesquisa de anticorpo irregular é rotina em todas as gestantes no 8º mês de gestação(30).

Apesar de sabermos da existência de outros métodos mais sensíveis para detecção precoce, intra-útero, de uma isoimunização, tais como: dosagem automática de bilirrubina no líquido amniótico(13), dosagem da proteína placentária 5(PP5), entre outros; o teste de Coombs indireto é o de mais fácil acesso no nosso sistema de saúde, sendo portanto o mais adequado para uma rotina de triagem.

A introdução de programas para prevenção de imunização Rh em mulheres Rh negativos, injetando imunoglobina G anti-D, tem levado a uma marcada redução na ocorrência de novos casos de formação de anti-D(21). No Chile houve redução de 48% para 13,1 de mulheres sensibilizadas(21). Na Noruega a redução foi de cerca de 70% nos últimos 30 anos(20). Nos EUA, o número de óbitos por DHPN devido a sensibilização Rh reduziu de 2,7% em 1968 para 0,9% em 1975(41). No Brasil, não temos dados precisos sobre o assunto, em virtude da enorme diferença de conduta nos serviços de saúde em cada lugar do País. Há também dificuldade de aquisição da Imunoglobulina, principalmente no

interior das regiões norte e nordeste, onde sequer, muitas vezes, as mulheres não realizam uma única consulta pré-natal. Problemas semelhantes aos nossos são encontrados em outros países, como por exemplo, o México. Zavalla (42) em 1978, estimou que cerca de 5.376 mulheres deveriam ser protegidas com a imunização anti-D, no entanto, o País adquiriu apenas 3.776 unidades de gamaglobulina anti-D.

WOODROW(40) demonstrou que 8,5% das mulheres Rh negativos que tiveram filhos Rh positivos, e tomaram a imunoglobulina anti-D no pós-parto, quando feito a pesquisa de anticorpo 6 meses após, tinham desenvolvido anti-D. Portanto, além da dose preconizada para o pós-parto, deve ser dado 100 μ g de Ig G anti-D na 28ª e na 34ª semana de gestação em mulheres Rh negativos, para se evitar a sensibilização(11,14,37,38,39).

Em nosso estudo encontramos uma incidência de 3,2% de gestantes sensibilizadas por anticorpo de diferentes especificidades. Kornstad(20) realizou estudos em 60% das gestantes na Noruega entre 1975 e 1980, encontrando cerca de 0,5% de sensibilização. Esta diferença é explicada pelo controle e acompanhamento laboratorial a ser feito rigorosamente na maioria das gestantes, e o índice de sensibilização por anti-D está em torno de 0,1%, enquanto o nosso é de 0,8%.

Encontramos ainda 1,2% de anti-Lewis, 0,4% de anti-I e 0,8% de crioaglutininas inespecíficas. Estes anti-corpos relacionam-se mais com possíveis reações transfusionais do que com a DHPN. No entanto, foi descrito um caso de icterícia neonatal pela presença de altos títulos de crioaglutinina na mãe(7).

No estudo de KORNSTAD foi encontrado ainda 0,3% de aglutininas frias, tipo: Le^a, M, N, S, I, Pr, etc e 0,1% de anti-K, anti-Fy^a, anti-Lu^a, anti- $\bar{c}$, anti-E, anti-CW, anti-e, etc.

Nossa incidência de Ac tipo IgG não foi maior, devido serem mais raros e nossa amostra pode ser insuficiente para detectá-las. Porém, caso passemos a realizar a pesquisa de anticorpo irregular como exame de rotina em todas as nossas gestantes possivelmente iremos detectar os mais variados tipos de anticorpos.

Concluindo, a incidência de mulheres sensibilizadas por anticorpos anti-eritrocitários devido a gestação é de 3,2% na MEAC da UFC. A pesquisa de anticorpo irregular deve ser realizada de rotina em todas as gestantes, durante o pré-na-

tal. Sejam elas do grupo sanguíneo Rh positivo ou negativo. Desta maneira, iremos detectar precocemente a sensibilização nas mulheres grávidas, podendo protegê-las de uma possível reação transfusional. Temos ainda, a possibilidade de evitar maiores complicações para o feto, caso esteja desenvolvendo uma DHPN.

SUMMARY

We have made an immunohematologic investigation on 250 lying-in women at the Assis Chateaubriand Maternity School, UFC. We aim to determine the occurrence of immune antibodies which are produced by pregnancy as well as to show the importance in searching for irregular antibodies in all pregnant women and not only on those belonging to the Rh negative blood group.

We have verified that 3,2% of the patients developed antibodies at pregnancy according to: 0,8% anti-D, which may cause HDN, 2,4% of cold antibodies (anti-Le^a, anti-I and inespecific crioagglutinines) which may bring troubles in blood transfusion.

Therefore, we conclude that the search for irregular antibodies as a routine exam is absolutely necessary for antenatal care. In this way, we shall be able to produce an early diagnosis protecting the child in case of blood incompatibility. We also protect the mother from a transfusional reaction in case of an emergency transfusion.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ASTRUP, J. & KORNSTAD. Presence of anti-c in the serum of 42 women giving birth to e positive babies: Serological and clinical findings. Acta Obstet Gynecol scand 56: 185-88, 1977.
- 2 - AUSTIN, T. K. L. et alli. Hemolytic disease of newborn infant due to anti-u. J. ped 89(2): 330, 1976.
- 3 - BEAZLEY, J. M. Maternal complications of Rhesus Iso-immunization. Brit. med. J. 2:919-20, 1965.
- 4 - BRIEN, N. J. An Introduction to immunohematology. 2º ed. Toronto, W.B. Saunders Company, 1982. 405 p.
- 5 - CHAPMAN, J. & WATERS, A. H. Hemolytic disease of the newborn due to Rhesus anti-e antibody. Vox Sang 41(1): 45-47, 1981.
- 6 - CUNHA, S. P. et alli. Valor prognóstico do teste indireto de Coombs no líquido amniótico, em gestantes sensibilizadas pelo fator Rh. (D). OGLA 32:1, 1974.
- 7 - ESKIN, B. A. & FRUMIN, A. M. Transplacental Transfer of maternal cold agglutinins in pregnancy. Am. J. obst. & Gynec. 86(7): 848-52, 1963.
- 8 - FRIGOLETTO, F. D. & DAVIES, J. J. Erythroblastosis fetalis with hydrops resulting from anti-Kell isoimmune disease. Am. J. obstetric Gynecol. 127(8):887-888, 1975.
- 9 - GENETET, B. et alli. Aide Memoire de transfusion. Paris, Flammarion Médecine - Sciences, 1984. 369 p.
- 10 - GENETET, B. & MANNONI, P. La Transfusion 2º ed. Barcelona, Ediciones Toray, 1980.

- 11 - GJODE, P. et alli. Low dose Rhesus immunoprophylaxis after early induced abortions. Acta Obstet Gynecol scand 61(2): 105-106, 1982.
- 12 - GOPLERUD, G. P. et alli. The first Rh - isoimmunized pregnancy. Am. J. Obstet Gynecol. 115(5): 632-38, 1973.
- 13 - HARRISON, K. L. et alli. Value of maternal anti-D concentration in predicting the outcome of Rh(D) haemolytic disease. Aust N.Z.J. Obstet Gynaec. 24(1): 6-8, 1984.
- 14 - HERMANN, M. et alli. Antenatal prophylaxis of Rh immunization with 250 microgramas anti-D immunoglobulin. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 124:1-15, 1984.
- 15 - HILL, S. T. & LAVIN, J. P. Blood ordering of obstetrics and gynecology recommendations for the type an screen. obstet. gynecol. 62(2):234-40, 1983.
- 16 - HINDEMANN, P. Maternofetal Transfusion during delivery and Rh-sensitisation of the newborn. Lancet 1:46, 1973.
- 17 - HUNTLEY, C. C. et alli. ABO hemolytic disease in Puerto Rico and North Carolina. Pediatrics 57(6):875-83, 1976.
- 18 - JUNQUEIRA, P. C. O Essencial da transfusão de Sangue. São Paulo, Andrei Editora, 1979. 348 p.
- 19 - KNOX, E. G. Obstetric determinants of rhesus sensitisation. Lancet. 1:433-37, 1968.
- 20 - KORNSTAD, L. New cases of irregular blood group antibodies other than anti-D in pregnancy frequency and clinical significance. Acta Obstet Gynecol Scand. 62(5): 431-36, 1983.
- 21 - KRUG, A. et alli. Evaluación del centro de madres Rh negativas. Hospital Paula Jaraquemada. Rev Chil Obstet

Ginc. 46(4):206-214, 1981.

- 22 - LACEY, P. A. et alli. Fatal hemolytic disease of a newborn due to anti-D in an Rh-positive D^u variant mother. Transfusion. 23(2): 91-94, 1983.
- 23 - LANDSTEINER, K. & WIENER, A. S. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43:223, 1940.
- 24 - LEE, I. N. et alli. Circulating placental proteins in pregnancies complicated by Rh isoimmunization. Obstet Gynecol. 64(1): 131-32, 1984.
- 25 - LEE, S. K. et alli. Rh(D) fraction incompatibility causing hemolytic disease of the newborn. Am. J. Clin. Pathol. 78(1):95-6, 1982.
- 26 - LEVINE, P. et alli. Isoimmunization in pregnancy. Jour. A.M.A. 116(9):825-27, 1941.
- 27 - MARLLETTA, J. Hemoterapia e Immunohematologia. Buenos Aires, ediciones científico-técnicas americanas. 1981 384 p.
- 28 - MISER, A. et alli. Fatal erythroblastosis fetalis due to anti-Kell isoimmune disease. J. Ped. 86(4):567-68, 1975.
- 29 - MOLLISON, P. L. Blood Transfusion in clinical Medicine. 6ª ed, Blackwell Scientific Preblication, Oxford, 1979.
- 30 - MONESTIER, M. et alli. Un cas de maladie hémolytique du nouveau-né por anticorps anti-Wr^a (WRIGHT). Rev. Franç. Transf. Immuno-Hematol, 27(2), 1984.
- 31 - OSKI, F. A. & NAIMAN, J. W. Problemas hematológicos en el recién nacido, 3ª ed. Buenos Aires, Panamericana, 1984.

- 32 - PELLIZZA, S. M. et alli. Doença Hemolítica do Recém-Nascido. In Manual de Imuno-hematologia. Vol. I:139-49. Rio de Janeiro, 1977.
- 33 - POLLACK, M. & MONTAGUE, A. C. W. Transplacental hemorrhage in postterm pregnancies. Am. J. Obst. e Gynec. 102(3): 383-87, 1968.
- 34 - SALMON, C. La Transfusion Sanguine-Institut, 1986, 110 P.
- 35 - SCOTT, J. R. et alli. Pathogenesis of Rh immunization in primigravidas. Obst. Gynecol. 49(1):09-14, 1977.
- 36 - TAYLOR, J. F. Sensitization of Rh-negative daughters by their Rh-positive mothers. N. Eng. J. Med. 276:608-10, 1967.
- 37 - TOVEY, G. H. Should anti-D immunoglobulin be given antenatally. Lancet. 2:466-68, 1980.
- 38 - TOVEY, L. A. D. et alli The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin Trial in primigravida. Lancet, 2:244-46, 1983.
- 39 - TOVEY, L. A. D. & TAVERNER, J. M. A case for the antenatal administration of anti-D immunoglobulin to primigravida. Lancet. 1:878-81, 1981.
- 40 - WOODROW, J. C. & DONOHUE, W. T. Rh immunization by pregnancy: Results of a survey and Their relevance to prophylactic therapy. Brit. Med. J. 4: 139-44, 1968.
- 41 - WYSOWSKI, D. K. et alli, Rh hemolytic disease: Epidemiologic surveillance in the United States, 1968 to 1975. JAMA 242(13): 1376-79, 1979.

42 - ZAVALA, C. et alli. Números de mujeres bajo riesgo de isoimmunización por incompatibilidad con el antígeno D del sistema Rh en una muestra de la población derechohabiente del IMSS. Arch Invest Med. 14(2): 199-206, 1983.